

A mikroflóra és a bélnyálkahártya kölcsönhatása az irritábilis bél, irritábilis szem és irritábilis elme szindróma kórtanában és kezelésében

Fehér János dr.^{1,3} ■ Kovács Illés dr.² ■ Elena Pacella dr.³ ■ Radák Zsolt dr.⁴

¹Nutripharma Hungaria Kft., Ophthalmic Neuroscience Program, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

³Sapienza Tudományegyetem, Szemklinika, Róma

⁴Semmelweis Egyetem, Testnevelési és Sporttudományi Kar, Sporttudományi Kutatóintézet, Budapest

Egyre több kísérletes és klinikai tapasztalat bizonyítja az irritábilis bél, irritábilis szem és irritábilis elme tünetek együttes előfordulását. Ennek alapján egyre határozottabban fogalmazódik meg egy új koncepció, miszerint a gyomor-bél, a szem és a neuropszichiátriai tüneteket egy közös kórtani mechanizmus, a mikroflóra és a bélnyálkahártya szimbiózisának zavara (dysbiosis) kapcsolja egybe. Következésképpen, a szimbiózis fenntartása, illetve helyreállítása egy ígéretes új terápiás lehetőség a betegség kezelésére, továbbá a visszaesések megelőzésére. Napjainkban széles körben ajánlják az élő probiotikus baktériumokat tartalmazó készítményeket, esetenként prebiotikummal kombinálva a bélflóra egyensúlyának helyreállítására és ezáltal a panaszok csökkentésére. Több vizsgálat viszont előnyösebb hatásról számolt be a hővel kezelt (elölt) probiotikumok alkalmazásával. A szerzők saját vizsgálatai szerint a hatás tovább növelhető, ha a lizált (fragmentált) probiotikumokat kombinálva alkalmazzuk A-, B-, D-vitaminnal és ómega-3 zsírsavakkal, amelyek a gazdaszervezetre fejtik ki a hatásukat. Ezek a tapasztalatok koncepcióváltást sürgetnek, miszerint a szimbiózis helyreállítása akkor lehet eredményes, ha a kezelésben azonos súlyt kap a mikroflóra és a bélnyálkahártya funkcióinak helyreállítása. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(37), 1454–1460.

Kulcsszavak: mikroflóra, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, lizát, szimbiózis, fizikai aktivitás

Microbiota–host symbiosis in the pathophysiology and treatment of irritable bowel, irritable eye and irritable mind syndrome

Accumulating clinical evidence supports co-morbidity of irritable bowel, irritable eye and irritable mind symptoms. Furthermore, perturbation of the microbiota–host symbiosis (dysbiosis) is considered a common pathogenic mechanism connecting gastrointestinal, ocular and neuropsychiatric symptoms. Consequently, maintaining or restoring microbiota–host symbiosis represents a new approach to treat these symptoms or to prevent their relapses. Current treatment approach assigned a primary role to live probiotics alone or in combination with prebiotics to enhance colonization of beneficial bacteria and to strengthen the symbiosis. However, several papers showed major benefits of heat-killed probiotics as compared to their live counterparts on both intestinal and systemic symptoms. Recently, in addition to killing probiotics, in a proof of concept study lysates (fragments) of probiotics in combination with vitamins A, B, D and omega 3 fatty acids were successfully tested. These findings suggested a conceptual change in the approach addressed to both the microbiota and host as targets for intervention.

Keywords: microbiota, symbiosis, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, lysate, physical activity

Fehér, J., Kovács, I., Pacella, E., Radák, Zs. [Microbiota–host symbiosis in the pathophysiology and treatment of irritable bowel, irritable eye and irritable mind syndrome]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(37), 1454–1460.

(Beérkezett: 2014. június 22.; elfogadva: 2014. július 17.)

Rövidítések

EP = exopoliszacharid; IBS = (irritable bowel syndrome) irritábilis bél szindróma; IES = (irritable eye syndrome) irritábilis szem szindróma; IMS = (irritable mind syndrome) irritábilis elme szindróma; LPS = lipopoliszacharid; PG = peptidoglikán; TLR = toll-like receptor

Az irritábilis bél szindróma (irritable bowel syndrome – IBS) a belek leggyakoribb funkcionális betegsége, amelyhez nagy változatossággal egyéb, mindenekelőtt neuropszichiátriai panaszok társulnak. Becslések szerint az IBS az iparosodott országokban a teljes népesség 10–20%-át érinti [1]. Gyermekek és serdülők között ez az arány valamivel magasabb. Kialakulásában a genetikai diszpozíció mellett a táplálkozási szokások és az életmódbeli hatások játszanak kockázati szerepet. Az epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen kiemelik, hogy az IBS igen jelentős anyagi terhet jelent mind az egyénnek, mind a társadalomnak [2]. Mindehhez hozzá kell tenni, hogy az IBS szignifikánsan rontja az életminőséget, és napjainkban a kórtani mechanizmusok pontos ismerete hiányában csak tüneti kezelési lehetőségek állnak a rendelkezésünkre [3].

Az elmúlt években egyre szaporodnak azok az új tudományos megfigyelések, amelyek arra utalnak, hogy a mikroflóra (újabb elnevezés szerint a *microbiota*) és a bélnyálkahártya kölcsönhatásának, szimbiózisának megváltozása meghatározó szerepet játszik az IBS kórtanában, illetve mind a helyi, mind az általános tünetek kialakulásában. Következésképpen a szimbiózis helyreállítása egy új lehetőség az IBS kezelésében [1]. Kísérletes és klinikai adatok igazolják, hogy a tápcsatornába juttatott baktériumok, elsősorban a mikroflóra egy al csoportja, a probiotikumok kedvező hatással vannak az IBS tüneteire [4], de a társuló neuroimmun- és anyagcsere-elváltozásokra is [5, 6]. Klinikai adatok szerint a különösen súlyos esetekben szintén eredményes lehet az egészségesekből származó teljes bélflóra-átültetés (faecal microbiota transplantation) [7]. Mindezek azonban egyoldalúan, csak a mikroflóra helyreállítását célozzák meg, teljesen figyelmen kívül hagyva a bélnyálkahártya szerepét a szimbiózis fenntartásában.

A jelen munka célja a klinikai tapasztalatok és a kórtani adatok kritikus elemzése, különös tekintettel a bélnyálkahártya szerepére az IBS és a társuló szemészeti és neuropszichiátriai tünetek kialakulásában, továbbá a kezelés hatékonyságának fokozásában (1. ábra).

Klinikai kép

Az IBS jellegzetes tünetei a tartós vagy visszatérő hasi diszkomfort vagy fájdalom, székrekedés, hasmenés, esetleg a kettő váltakozása, megváltozott székletkonzisztencia (csomós, kemény vagy laza, híg), székletürítési zavarok (nehéz, sürgős, inkomplett, inkontinencia), teltségérzés, gázképződés, hányinger és esetenként nyá-

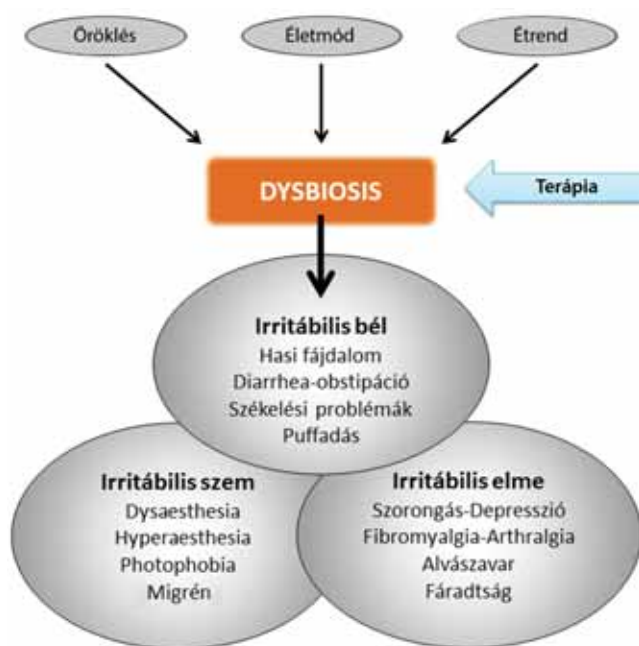
kos széklet. Bizonyos ételek elfogyasztása és életmódbeli hatások fokozhatják a tüneteket, míg székletürítés után a panaszok rendszerint csökkennek. A szakirodalom három klinikai megjelenési formát ír le: elsődlegesen hasmenéssel, elsődlegesen székrekedéssel és a kettő váltakozásával járó forma.

Szemészeti vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy a szemfelszíni nyálkahártya (szaruhártya, kötőhártya) nyilvánvaló ok nélkül kialakuló krónikus gyulladása, a cheratoconjunctivitis sicca vagy 'száraz szem', gyakran társulhat az előbb felsorolt funkcionális bélpanaszokkal [8]. Jellegzetes tünetei a szemgolyóra és környezetére kiterjedő *dysaesthesia* (diszkomfortérzés, égő érzés, szárazságérzés, homokszemcseérzés, fáradtságérzés), *hyperaesthesia* (fokozott érzékenység füstre, szélre, porra, szmogra, az uszoda vizére, szemcsepre, tapintásra) és *photophobia* (fényérzékenység), amihez *migrén* társulhat [9]. Ezeket a tüneteket a kötőhártya és a szemhéjak enyhe duzzanata, vörössége (blepharitis, Meibomitis) és gyakori pislogás kíséri. A könnytermelés lehet csökkent, fokozott vagy a kettő váltakozása. Gyakran nyúlós nyálfonál képződik a belső szemzugban. Tekintettel a bél- és szempanaszok közötti hasonlóságra, az utóbbiak jellemzésére szerencsésebbnek tartjuk az *irritábilis szem szindróma* (irritable eye syndrome – IES) elnevezést, annál is inkább, mert a szubjektív tünetek sokkal jobban jellemzik a kórképet, mint a 'szárazság' [10].

Klinikai tapasztalatok szerint mind az IBS, mind az IES gyakran társul *pszichés tünetekkel*, mint szorongás, depresszió, ingerlékenység vagy levertség, alvászavar, fáradtság, a figyelem és az összpontosítás hiánya és szexuális apátia [11, 12]. Ugyancsak jellemző, hogy mindkét szindróma társulhat *idegrendszeri tünetekkel*, mint fibromyalgia [13], arthralgia és fejfájás [14]. Közös kórtani mechanizmusra utal, hogy *általános gyulladásos tünetek* vannak mind az IBS-ben [15], mind az IES-ben [16], továbbá mindkét szindróma együtt jár *az érzőidegek alacsonyabb ingerküszöbével* [17, 18]. A jellegzetes neuropszichiátriai tünetegyüttes megjelölésére az *irritábilis elme szindróma* (irritable mind syndrome – IMS) elnevezést javasolták [19].

A microbiota–bélnyálkahártya szimbiózisának kórtani szerepe

Az elmúlt évtized legjelentősebb mikrobiológiai és molekuláris genetikai felfedezése annak kimutatása, hogy az emberi szervezet mintegy 100 trillió mikroorganizmussal él szimbiózisban. Ez a mikroflóra vagy microbiota a törzsfajlás során évmilliók alatt alakult ki, és a génállománya, a *microbiome* becslések szerint mintegy százszor nagyobb, mint a humán genoma. Továbbmenve, ma már általánosan elfogadott, hogy a microbiota–gazdaszervezet szimbiózisa meghatározó szerepet játszik az immunrendszer és az idegrendszer normális fejlődésében, a környezeti hatásokhoz való alkalmazkodásban és az egészség fenntartásában. Az újszülött az első mikrobákat az anyá-



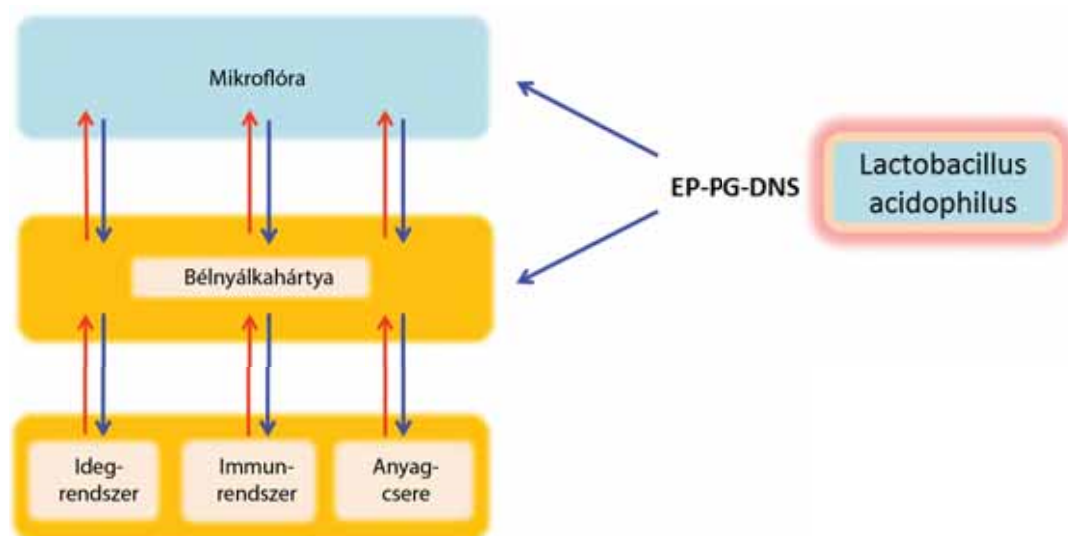
1. ábra | Az irritábilis bél, irritábilis szem és irritábilis elme szindróma patomechanizmusa, tünetei és a kezelés támadáspontja

tól kapja meg a hüvelyi szülés alatt, majd az anyatejjel szívja magába (normális körülmények között tejsavbaktériumokat). Ma már egyértelműen bizonyított, hogy a hüvelyi úton született és anyatejjel táplált gyermekek egészségesebben fejlődnek és jobb kilátásokkal indulnak az életnek: ellenállóbb az immunrendszerük, kiegyensúlyozottabb az idegrendszerük, jobban gyarapodnak és kisebb a kockázata még felnőttkorban is, hogy megbetegednek.

Egyre több adat bizonyítja, hogy az IBS és a társuló szemészeti, illetve neuropszichiátriai betegségek kialakulásában két kórtani mechanizmus játszik szerepet, amelyek egymással összhangban a mikroflóra és a bélnyálkahártya kölcsönhatásának zavarát (dysbiosis) eredményezik.

A microbiota elváltozásai

Irritábilis bél szindrómában megváltozik a mikroflóra összetétele [20]. Ennek jellemzője, hogy a bacteroides és clostridia törzsek mennyisége megnő, míg a bifidobacteria csökken [21], vagyis a 'káros' baktériumok szaporodtak, a 'hasznosak' csökkentek. Továbbmenve, a bélflóraeltérés összefüggésben volt a klinikai tünetekkel, más volt a hasmenéssel és más a székrekedéssel jellemzett formában [22]. A mikroflóra megváltozása igen gyakran egy fertőzést követően alakul ki, amiben szerepe lehet az antibiotikum alkalmazásának is. A mikroflóra összetételében bekövetkező változás azt eredményezi, hogy a probiotikus baktériumok helyett a patogén vagy jobb esetben a szaprofita baktériumok fejtik ki stimuláló hatásukat a nyálkahártyára, ami a neuroimmun- és anyagcseré-folyamatok túlműködését ('upregulation') idézi elő. Ennek klinikai megnyilvánulása a helyi, illetve szisztémás gyulladás. (Lásd később részletezve!) Ugyancsak zavart szenvedhet a tápanyagok emésztése is. A mikroflóra ugyanis részt vesz bizonyos, az emésztőenzimek által nem emészthető anyagok lebontásában, így azok a szervezet számára hasznosíthatóvá válnak, mint például a rövid szénláncú zsírsavak. Végül károsodhat a mikroflóra vitamintermelése is.



2. ábra | A probiotikumok (*Lactobacillus acidophilus*) helyi hatását a sejtfal külső részéről leváló exopoliszacharid (EP), a sejtfal belső részéből származó peptidoglikán (PG), valamint a plazmából felszabaduló DNS-molekulák fejtik ki a mikroflóra összetételére és a bélnyálkahártyára (kék nyilak). A bélnyálkahártyában található immunsejtek, idegvégződések és hajszálerek stimulálása proinflammatorikus mediátorok felszabadulását eredményezi, ami szisztémás hatást fejt ki a neuroimmunrendszerre és az anyagcserére (kék nyilak). A neuroimmunrendszer és az anyagcsere aktivitása visszahat a bélnyálkahártya-funkciókra, illetve a mikroflóra összetételére (piros nyilak)

A bélnyálkahártya elváltozásai

A szimbiózis sarkalatos mechanizmusa, hogy a bélnyálkahártya probakteriális anyagokat termel, elsősorban mucint, amely lehetővé teszi a probiotikus baktériumok kolonizációját, életben maradását és szaporodását. Ugyanakkor enzimeket (például lizozim) és antibakteriális fehérjéket (például defensin, cathelicidin) is termel, amelyek az 'előregedett' baktériumokat elpusztítják, mintegy megemésztik (lizálják) és alkotórészeikre bontják. Ennek során 3 biológiailag aktív anyag szabadul fel: 1. *exopoliszacharid* (EP), a baktériumfal külső részéből, 2. *peptidoglikán* (PG), a baktériumfal belső részéből és 3. a *nukleinsav* (DNS), ami a sejtplazmában található. Mint ismeretes, a baktériumok nem tartalmaznak sejtmagot, ellentétben az állati és emberi szervezettel, hanem a genetikai kódok a sejtplazmában szétszórt nukleinsavakban vannak. Fiziológiás körülmények között ez a probakteriális és az antibakteriális mechanizmus egyensúlyban van, ezáltal biztosítja a bélflóra stabilitását és adaptációját a folyamatosan változó körülményekhez.

A bélnyálkahártya egyik jellegzetes elváltozása IBS-ben a probakteriális és antibakteriális anyagok *abnormális szekréciója*. Mennyiségében és minőségében megváltozik a nyák- és a folyadéktermelés, a hasmenéses, illetve szorulásos klinikai forma szerint lehet fokozott vagy csökkent. Ugyancsak megváltozik az antibakteriális enzimek és proteinek termelése is. Ezáltal zavart szenved a probiotikus baktériumok fiziológiás kolonizációja és lízise, emiatt nem tökéletes a makromolekulák felszabadítása, amelyek a veszélytett immunitás fiziológiás stimulálására lennének hivatottak.

Az irritábilis bél szindróma másik jellegzetes elváltozása a nyálkahártya *barrierfunkciójának zavara* ('leaky gut') [23]. Morfológiai vizsgálatok a nyálkahártyahámsejtek csatlakozási pontjainak ('apical junctional complex') károsodását írták le [24]. A barrierfunkció romlása megnöveli a probiotikus baktériumok és a sejtfalból felszabaduló anyagok (EP, PG), illetve a citoplazmából származó DNS transzlokációját, de a patogén baktériumokból származó lipopoliszacharid (LPS) transzlokációját is. Ezek a makromolekulák kötődnek a bélfalban levő hámsejtekhez, immunsejtekhez, idegsejtnyúlványokhoz, hajszálerek sejtjeihez és ezáltal szabályozzák a helyi és az általános immun-, idegi és anyagcsere-folyamatokat (2. ábra). A sejtfal alkotórészei a TLR-4-hez kötődnek és proinflammatorikus hatást, a DNS a TLR-9-hez kötődik és antiinflammatorikus hatást indítanak el. A bélfal helyi gyulladásos izgalma felelős a jellegzetes klinikai kép kialakulásáért (motilitási zavar, fájdalom stb.). Irritábilis bél szindrómában a barrierfunkció károsodása krónikus szubklinikus gyulladással ('chronic low-grade inflammation') jár együtt, amit a vérben az emelkedett tumor nekrozis-faktor-alfa-szint jelez [25, 26].

A barrierfunkció károsodásának másik következménye, hogy zavart szenved bizonyos életfontos anyagok felszívódása. Így IBS-ben alacsonyabb szérumszintű DHA- és

EPA-, valamint arachidonsav-szintet figyeltek meg, bár az étkezési szokások nem különböztek az egészségesektől [27]. Gyakoribbak voltak a szorongás/depresszió tünetei, és ez kapcsolatban állt a szérumszintű PUFA/koleszterin aránnyal [28]. Más vizsgálatok a proinflammatorikus PUFA-szint szignifikáns emelkedését tapasztalták IBS-ben [29].

Lehetőségek a mikroflóra-bélnyálkahártya szimbiózisának helyreállítására

A vázolt kórtani mechanizmusok alapján az IBS kezelésének két támadási pontja van:

A mikroflóra helyreállítása élő probiotikumokkal

A probiotikus baktériumok élettani szerepének legrégebben ismert mechanizmusa, hogy megakadályozzák a szervezetre káros baktériumok elszaporodását. A normális viszonyok fenntartásához ugyanis szükség van a hasznos és káros baktériumok megfelelő arányára. Napjainkban elsősorban azért alkalmazzuk a szájon át bevitt probiotikumokat, hogy helyreállítsuk ezt az élettani egyensúlyt, amit számos környezeti hatás (antibiotikum, diéta, stressz stb.) felboríthat. A jogszabályok ma még csak ezt a mechanizmust ismerik el, ezért jelenleg az élő probiotikumok megengedett indikációja a „bélflóra fiziológiás egyensúlyának helyreállítása” például antibiotikus kúra után [30]. A klinikai tapasztalatok azonban ellentmondásosak [31]. Több klinikai vizsgálat kedvező hatásról számolt be, míg mások ezt nem erősítették meg. Sőt káros hatást is megfigyeltek.

Randomizált, placebokontrollált, kettős vak vizsgálatok szerint a több baktériumtörzset tartalmazó probiotikus készítmények 4–8 hetes alkalmazása után a betegek életminősége szignifikánsan javult és a bélflóra probiotikus baktérium-tartalma is szignifikánsan megnőtt [32]. Egy másik vizsgálat szerint azonban a kedvező hatás átmeneti. *Bifidobacterium infantilis* 8 hetes, folyamatos bevitelével a mikroflóra helyreállítható, illetve fenntartható, de ez a hatás az alkalmazás után rövid időn belül megszűnik, és nem jár a klinikai tünetek tartós javulásával [33]. Ez a vizsgálat egyértelműen azt igazolja, hogy a krónikusan gyulladt nyálkahártyán a bevitt probiotikum nem tudott megtelepedni, nem tudott kölcsönhatásba lépni a gazdaszervezettel.

Más vizsgálatok szerint a javulás nem volt szignifikáns [34], sőt több vizsgálat egyáltalán nem tapasztalt javulást sem a bélpanaszokban, sem az életminőségben [35, 36]. Meglepő módon egy vizsgálat a klinikai tünetek kifejezett romlását figyelte meg *Lactobacillus plantarum* alkalmazása után, és a széklet probiotikum-tartalma sem változott [37]. A probiotikumok hatását prebiotikumok (nem emészthető poliszacharidok, mint például inulin) hozzáadásával állatkísérletekben fokozni lehetett. Humán klinikai vizsgálatok ezt még nem erősítették meg.

A gazdaszervezet stimulálása élő probiotikumokkal

Egy másik irányzat a hővel élő, *lizált* probiotikus baktériumok bevitelére. Előbb kísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az élő probiotikum hatásosabb, mint az élő, ugyanakkor az alkalmazásának több előnye is van. Az élő baktériumok bevitelére ugyanis potenciálisan fertőzést okozhat. Számos tanulmány beszámolt ilyen, esetenként fatális szövődményekről, különösen legyengült immunrendszer esetén [38]. Előlt probiotikum esetén nem áll fenn ez a veszély. Igen jelentős különbség, hogy az élő probiotikum tárolása és feldolgozása nem igényel speciális feltételeket, mint például alacsony hőmérséklet, megfelelő páratartalom, ezért eltarthatósága hosszabb és biztonságosabb az általánosan használt élő flórát tartalmazó készítményekhez viszonyítva.

Klinikai vizsgálatok szerint az élő probiotikum stimulálja a nyálkahártya-immunitást [39], a celluláris és humorális immunitást egészséges felnőtteknél [40] és időseknél [41, 42]. Felnőttkori IBS hasmenéses formájában több vizsgálat szerint is a szájon át alkalmazott élő probiotikum hatásosabb volt az élőhöz viszonyítva [43, 44]. Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban a jellegzetes tünetek szignifikáns csökkenését tapasztalták a kontrollhoz viszonyítva [45]. *Gyermekekori IBS* hasmenéses formájában szintén hatásos volt: az élő probiotikumok szignifikánsan csökkentették a jellegzetes tüneteket (hasmenés-székrekedés, hasi fájdalom, puffadás, nyákos vagy véres széklet, székelési nehézség vagy sürgősség) [46, 47]. Ugyancsak hatásos volt újszülöttek nekrotizáló bélgyulladásában [48]. Ezek mind „evidence based” vizsgálatok voltak, tehát a legmagasabb szintű bizonyítékokat szolgáltatottak. További vizsgálatokat igényel annak felderítése, hogy az élő probiotikumok bevitelére milyen mechanizmus alapján segíti az élő probiotikus baktériumok elszaporodását és ezzel egyidejűleg a kórokozók visszaszorulását.

A szimbiózis helyreállítását célzó készítmények harmadik generációja lizált (fragmentált) probiotikus baktériumokat és olyan adjuváns anyagokat is tartalmaz, amelyek a gazdaszervezet részvételét erősítik a szimbiózis fenntartásában, illetve helyreállításában. Az alábbiakban kivonatoltan ismertetjük a saját randomizált, prospektív, kontrollált klinikai vizsgálatunk eredményeit, amelyek igazolták, hogy a lizált probiotikumokat, A-, B-, D-vitaminokat és ómega-3 zsírsavakat tartalmazó készítmény szignifikánsan csökkentette a bél-, a szem- és a pszichés panaszokat [49]. Mint ismeretes, az *A-vitamin* hozzájárul a nyálkahártya normális funkcióinak fenntartásához és a mucintermeléshez. A *D-vitamin* nélkülözhetetlen a veleszületett immunitás szabályozásában és az antibakteriális fehérjék termelésében. A *B-vitaminok* a szénhidrát-anyagcserében játszanak szerepet, míg az *ómega-3 zsírsavaknak* igen széles biológiai funkcióik vannak, köztük a gyulladáscsökkentő hatás.

Vizsgálatainkba a szempanaszok alapján kiválasztott 40 olyan beteget vontunk be, akik egyidejűleg funkcionális bélpanaszokról és pszichés panaszokról számoltak be. A természetes vizsgálatnak az a gyakorlati jelentősége, hogy korán felhívhatja a figyelmet az esetenként latens bélproblémákra. Ezenkívül egy szemvizsgálat lényegesen kisebb megterhelést jelent a beteg számára, mint egy bélvizsgálat. A „kezelt” csoport (20 beteg) lizált *Lactobacillus acidophilus* és lizált *Bifidobacterium longum*ot, A- és D-vitamint, illetve ómega-3 zsírsavakat (csukamájolaj formájában) és B₁-, B₃-, B₆-, B₉- és B₁₂-vitamint tartalmazó lágyszáraz kapszulát kapott. A „kontrollcsoport” (20 beteg) a kereskedelmi forgalomban található csukamájolaj kapszulát és ugyanezen B-vitaminokat kapta 8 hétig. A természetes panaszokat *Dry Eye Questionnaire* alapján, a bélpanaszokat a *Bristol Stool Chart* alapján, a pszichés panaszokat a *Hospital Anxiety and Depression Scale* alapján értékeltük induláskor és a megfigyelési idő végén. Az immunfunkciók jellemzésére meghatároztuk a vérben a fehérvérsejtszámot, az interleukin-6 és a tumornekrózis-faktor- α -szintet induláskor és a megfigyelés végén.

A *széklet gyakorisága* a kezelt csoportban induláskor 10 betegnél volt a normális tartományon kívül (gyakoribb vagy ritkább, mint napi egy alkalom), 8 hét kezelés után 7 betegnél normalizálódott, ami megfelel 70%-os javulásnak, szemben a kontrollcsoport 1 esetében (12%) tapasztalt javulással. A *széklet minősége* a kezelt csoportban induláskor 12 betegnél volt kívül a normális tartományon (székrekedéses vagy hasmenéses), 8 hét kezelés után 6 esetben normalizálódott, ami 50%-os javulásnak felel meg, szemben a kontrollcsoportban észlelt 2 esettel (15%). A *székletinkontinencia* a kezelt csoportban mind a 4 esetben megszűnt a 8 hetes kezelés alatt (100%), míg a kontrollcsoportban mind a 3 esetben változatlan maradt (0%). A kezelt csoportban a *szempanaszok* (diszkomfortérzés, túlérzékenység), a *pszichés tünetek* (szorongás, depresszió) szignifikánsan javultak. Mindezek együtt jártak a *szubklinikus gyulladás* jelző paraméterek (fehérvérsejtszám, monocytaszám, IL-6 és tumornekrózis-faktor- α -szint) szignifikáns javulásával a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A gazdaszervezet részvétele a szimbiózisban erősíthető az életmód megváltoztatásával is, például a fizikai aktivitás fokozásával. Az már korábban is ismert volt, hogy a fizikai aktivitás kedvező hatással van a depresszió és a fibromyalgia tüneteire. Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat szerint a gyomor-bél panaszok is szignifikánsan javultak IBS-ben fizikai aktivitás hatására [50]. A kedvező hatás nagy valószínűséggel egyrészt a bél-barrierfunkciók javulásával [51], másrészt a neuroimmunrendszerre és az anyagcserére kifejtett hatással magyarázható [52].

Mindezen tapasztalatok egyre határozottabban jelzik a jelenlegi szakmai koncepció újragondolásának szükségességét, miszerint önmagában nem elegendő csak a mikrobióta összetételének megváltoztatása probiotiku-

mok és prebiotikumok bevitelével, hanem egyidejűleg szükség van azoknak a folyamatoknak a támogatására is, amelyek a gazdaszervezet részvételét erősítik a szimbiózis fenntartásában, illetve helyreállításában. Az étrend és az életmód hatásának bizonyítására nagyszámú betegen végzett klinikai vizsgálatokra van szükség.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. J.: A kézirat megírása; K. I.: Statisztikai analízis; E. P., R. Z.: Az irodalom összeállítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: F. J. a Nutripharma Hungaria Kft. alkalmazásában áll.

Irodalom

- [1] König, J., Brummer, R. J.: Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. *Benef. Microbes*, 2014, 5(3), 247–261.
- [2] Nellesen, D., Yee, K., Chawla, A., et al.: A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J. Manag. Care Pharm.*, 2013, 19(9), 755–764.
- [3] Fortea, J., Prior, M.: Irritable bowel syndrome with constipation: a European-focused systematic literature review of disease burden. *J. Med. Econ.*, 2013, 16(3), 329–341.
- [4] Sisson, G., Ayis, S., Sherwood, R. A., et al.: Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome – a 12 week double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, 40(1), 51–62.
- [5] Dinan, T. G., Cryan, J. F.: Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol. Motil.*, 2013, 25(9), 713–719.
- [6] Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Hylemon, P. B., et al.: Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, 39(10), 1113–1125.
- [7] Borody, T. J., Brandt, L. J., Paramsothy, S.: Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2014, 30(1), 97–105.
- [8] Feher, J.: Tear film abnormalities and mucous membrane disorders associated with neurohormonal dysfunctions. In: Hurwitz, J., Miglior, M., Spinelli, D., van Bijsterveld, O. P. (eds.): *The Lacrimal System*. Kluwer, Milano, 1994.
- [9] Feher, J.: Contribution of neurogenic inflammation to irritable eye syndrome (dry eye, photophobia and headache). *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2002, 506, 1047–1050.
- [10] Hallak, J. A., Jassim, S., Khanolkar, V., et al.: Symptom burden of patients with dry eye disease: a four domain analysis. *PLoS One*, 2013, 8(12), e82805.
- [11] Wu, J. C.: Psychological co-morbidity in functional gastrointestinal disorders: epidemiology, mechanisms and management. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, 18(1), 13–18.
- [12] Labbé, A., Wang, Y. X., Jie, Y., et al.: Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.*, 2013, 97(11), 1399–1403.
- [13] Barton, A., Pal, B., Whorwell, P. J., et al.: Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(7), 1898–1901.
- [14] Türkyilmaz, K., Türkyilmaz, A. K., Kurt, E. E., et al.: Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea*, 2013, 32(6), 862–866.
- [15] Akiho, H., Ihara, E., Nakamura, K.: Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2010, 1(3), 97–105.
- [16] Barabino, S., Chen, Y., Chauhan, S., et al.: Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2012, 31(3), 271–285.
- [17] Vebhof, J., Kozareva, D., Hysi, P. G., et al.: Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol.*, 2013, 131(10), 1304–1308.
- [18] Stabell, N., Strubhaug, A., Flegstad, T., et al.: Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome symptoms in a large population-based study. *Pain*, 2013, 154(3), 385–392.
- [19] Marlicz, W., Zawada, I., Starzyńska, T.: Irritable bowel syndrome – irritable bowel or irritable mind? *Pol. Merkur. Lekarski*, 2012, 32(187), 64–69. [Polish]
- [20] Ohman, L., Simrén, M.: Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013, 15(5), 323.
- [21] Parkes, G. C., Rayment, N. B., Hudspeth, B. N., et al.: Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, 24(1), 31–39.
- [22] Jeffery, I. B., O'Toole, P. W., Ohman, L., et al.: An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012, 61(7), 997–1006.
- [23] Geise, K., Róka, R., Séra, T., et al.: Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion*, 2012, 85(1), 40–46.
- [24] Wilcz-Villega, E., McClean, S., O'Sullivan, M.: Reduced E-cadherin expression is associated with abdominal pain and symptom duration in a study of alternating and diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014, 26(3), 316–325.
- [25] Keita, A. V., Söderholm, J. D.: The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010, 22(7), 718–733.
- [26] Vivinus-Nébot, M., Frin-Mathy, G., Bziouche, H., et al.: Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*, 2014, 63(5), 744–752.
- [27] Solakivi, T., Kaukinen, K., Kunnas, T., et al.: Serum fatty acid profile in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2011, 46(3), 299–303.
- [28] Kilkens, T. O., Honig, A., Maes, M., et al.: Fatty acid profile and affective dysregulation in irritable bowel syndrome. *Lipids*, 2004, 39(5), 425–431.
- [29] Clarke, G., Fitzgerald, P., Hennessy, A. A., et al.: Marked elevations in pro-inflammatory polyunsaturated fatty acid metabolites in females with irritable bowel syndrome. *J. Lipid Res.*, 2010, 51(5), 1186–1192.
- [30] Sanders, M. E., Guarner, F., Guerrant, R., et al.: An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*, 2013, 62(5), 787–796.
- [31] Ortiz-Lucas, M., Tobias, A., Sz, P., et al.: Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2013, 105(1), 19–36.
- [32] Yoon, J. S., Sohn, W., Lee, O. Y., et al.: Effect of multi-species probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, 29(1), 52–59.
- [33] Charbonneau, D., Gibb, R. D., Quigley, E. M.: Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*, 2013, 4(3), 201–211.

- [34] *Begtrup, L. M., de Muckadell, O. B., Kjeldsen, J., et al.*: Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2013, 48(10), 1127–1135.
- [35] *Drouault-Holowacz, S., Bieuelet, S., Burckel, A., et al.*: A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2008, 32(2), 147–152.
- [36] *Cappello, C., Tremolaterra, F., Pascariello, A., et al.*: A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2013, 28(3), 349–358.
- [37] *Farup, P. G., Jacobsen, M., Ligaarden, S. C., et al.*: Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2012, 2012, 214102.
- [38] *Cannon, J. P., Lee, T. A., Bolanos, J. T., et al.*: Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 24(1), 31–40.
- [39] *Petrunov, B., Marinova, S., Markova, R., et al.*: Cellular and humoral systemic and mucosal immune responses stimulated in volunteers by an oral polybacterial immunomodulator “Dentavax”. *Int. Immunopharmacol.*, 2006, 6(7), 1181–1193.
- [40] *Hirose, Y., Murosaki, S., Yamamoto, Y., et al.*: Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 augments acquired immunity in healthy adults. *J. Nutr.*, 2006, 136(12), 3069–3073.
- [41] *Kotani, Y., Shinkai, S., Okamatsu, H., et al.*: Oral intake of *Lactobacillus pentosus* strain b240 accelerates salivary immunoglobulin A secretion in the elderly: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Immun. Ageing*, 2010, 7, 11.
- [42] *Shinkai, S., Toba, M., Saito, T., et al.*: Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.*, 2013, 109(10), 1856–1865.
- [43] *Xiao, S. D., Zhang, D. Z., Lu, H., et al.*: Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv. Ther.*, 2003, 20(5), 253–260.
- [44] *Tarrerias, A. L., Costil, V., Vicari, F., et al.*: The effect of inactivated *Lactobacillus* LB fermented culture medium on symptom severity: observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig. Dis.*, 2011, 29(6), 588–591.
- [45] *Enck, P., Zimmermann, K., Menke, G., et al.*: A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 20(10), 1103–1109.
- [46] *Salazar-Lindo, E., Figueroa-Quintanilla, D., Cacicano, M. I., et al.*: Effectiveness and safety of *Lactobacillus* LB in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007, 44(5), 571–576.
- [47] *Martens, U., Enck, P., Zieseniss, E.*: Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger. Med. Sci.*, 2010, 8, Doc07.
- [48] *Awad, H., Mokhtar, H., Imam, S. S., et al.*: Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2010, 13(6), 253–262.
- [49] *Feher, J., Pinter, E., Kovács, I., et al.*: Irritable eye syndrome: neuroimmune mechanisms and benefits of selected nutrients. *Ocul. Surf.*, 2014, 12(2), 134–145.
- [50] *Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., et al.*: Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(5), 915–922.
- [51] *Luo, B., Xiang, D., Nieman, D. C., et al.*: The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain Behav. Immun.*, 2014, 39, 99–106.
- [52] *Radak, Z., Ihasz, F., Koltai, E., et al.*: The redox-associated adaptive response of brain to physical exercise. *Free Radic. Res.*, 2014, 48(1), 84–92.

(Fehér János dr.,
via Sardegna 139, 00187 Róma, Olaszország
e-mail: j.feher@libero.it)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.openart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.